

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.


**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



 12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG


 Anmeldenummer: 85116096.0


 Anmeldetag: 17.12.85


 Int. Cl.⁴: **C 07 D 305/12**
C 07 D 309/30, C 07 D 407/12
A 61 K 31/335



 Priorität: 21.12.84 CH 6102/84
 12.09.85 CH 3934/85



 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 25.06.86 Patentblatt 86/26



 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE



 Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
 Aktiengesellschaft

CH-4002 Basel(CH)


 Erfinder: Barbier, Pierre, Dr.
 Rue de Lettre de Tassigny 41
 F-68170 Rixheim(FR)

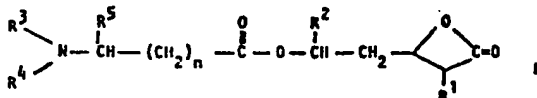

 Erfinder: Schneider, Fernand, Dr.
 Marignanostrasse 28
 CH-4059 Basel(CH)


 Erfinder: Wittenner, Ulrich, Dr.
 Alleeweg 13
 CH-4310 Rheinfelden(CH)


 Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al.
 Patentanwälte Dr. Lederer Franz Meyer-Roxlau Reiner F.
 Lucile-Grahn-Strasse 22
 D-8000 München 80(DE)


 Oxetanone.


 Es werden neue die Pankreaslipase hemmende Oxetanonäthylester der Formel



worin R¹ - R⁵ und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, und Salze dieser Ester mit schwachen Säuren ausgehend von entsprechenden Oxetanonäthanol hergestellt.

5

Beschreibung

10

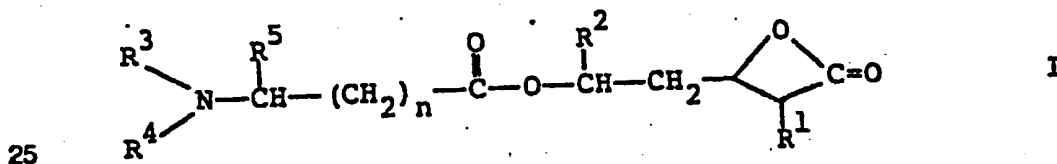
Oxetanone

15

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxetanone, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue in diesem Verfahren verwendbare Zwischenprodukte, sowie Arzneimittel auf der Basis der besagten Oxetanone oder auf der Basis von Vorläufern davon.

20

Diese Oxetanone sind Verbindungen der Formel



worin

R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C_{1-17} -Alkyl; oder durch 0 bis 3 C_{1-6} -Alkyl-(O oder S)₁ oder O ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{X}-\text{C}_6\text{H}_5$.

30

35 X Sauerstoff, Schwefel oder $(\text{CH}_2)_{0-3}$.

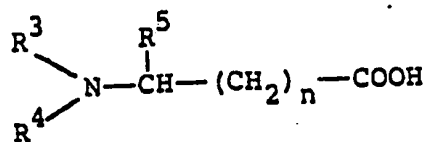
Mé/5.9.85

- R^3 Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkanoyl,
 R^4 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl, und
 R^5 Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder Ar- C_{1-3} -Alkyl
 oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und
 5 gegebenenfalls durch Z substituiertes C_{1-7} -Alkyl
 sind, oder
 R^4 mit R^5 einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring
 bildet,
 Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $N(R^6)$,
 10 $C(O)N(R^6)$ oder $N(R^6)C(O)$,
 Z eine Gruppe $-(O \text{ oder } S)-R^7$, $-N(R^7, R^8)$,
 $-C(O)N(R^7, R^8)$ oder $-N(R^7)C(O)R^8$,
 n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1
 ist, R^5 Wasserstoff ist,
 15 Ar durch 0 bis 3 Gruppen R^9 oder OR^9 substituier-
 tes Phenyl, und
 R^6 bis R^9 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl sind,
 wobei, falls R^3 Formyl und R^5 Isobutyl oder R^3 Acetyl
 und R^5 Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R^2 Undecyl
 20 oder 2,5-Undecadienyl und R^1 n-Hexyl ist, R^4 eine andere
 Bedeutung als Wasserstoff hat,
 und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

Die Oxetanone der Formel I bilden mit schwachen Säuren
 25 Salze, die ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind. Bei-
 spiele solcher Säuren sind p-Toluolsulfonsäure, Methansul-
 fonsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure,
 Äpfelsäure, Citronensäure und Phosphorsäure.

30 Die Oxetanone der Formel I können dadurch hergestellt
 werden, dass man

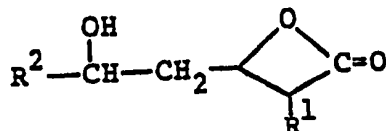
a) eine Säure der Formel



II

5

oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



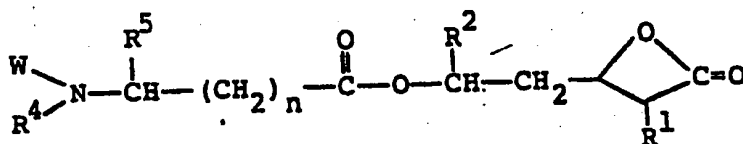
III

10

worin R^1 - R^5 und n die obige Bedeutung haben, verestert,

15

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



I'

20

worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

25

c) ungesättigte Reste R^1 und R^2 gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R^3 und R^4 Wasserstoff ist und eine allenfalls in R^5 enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls C_{1-3} -alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

35

Die Oxetanone der Formel I enthalten zumindest 3 asymme-

trische C-Atome und die Oxetanone der Formel III können ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthalten. Sie können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische, z.B. als racemische Gemische, vorliegen.

5

Die Veresterung a) kann man in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie Tetrahydrofuran (THF), in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur durchführen. Als funktionelles
10 Derivat einer Säure der Formel II kann man das entsprechende Anhydrid verwenden.

Als Beispiel einer Aminoschutzgruppe W in einem Ausgangsoxetanon I' kann man Benzyloxycarbonyl und p-Nitro-
15 benzyloxycarbonyl nennen. Die Abspaltungsreaktion b) kann man durch Hydrierung in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Palladium auf Kohle (Pd/C), vorzugsweise bei Raumtemperatur durchführen.

20

Die fakultative Hydrierung c) kann man unter ähnlichen Bedingungen wie die oben beschriebene Abspaltungsreaktion b) durchführen.

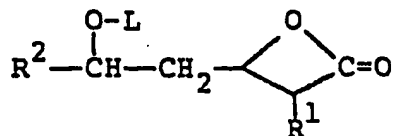
25

Die fakultative C₁₋₃-Alkanoylierung d) kann in Gegenwart eines Säureanhydrids, z.B. eines gemischten Säureanhydrids, wie Ameisensäureessigsäureanhydrid, in einem Lösungsmittel, z.B. einem Aether, wie THF, vorzugsweise bei Raumtemperatur bewerkstelligt werden.

30

Die Alkohole III kann man dadurch herstellen, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel

35



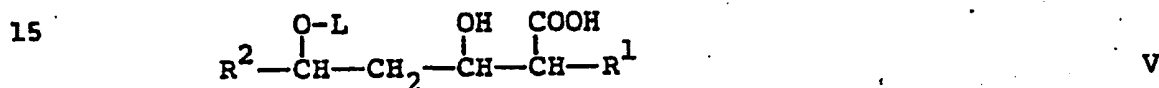
IV

worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben,
abspaltet.

Beispiele von Aetherschützgruppen L sind Tetrahydro-2H-
5 -pyran-2-yl, 1-Aethoxyäthyl, Benzyl und t-Butyldimethylsilyl.

Die Abspaltung der Aetherschützgruppe L kann man in
einem Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Aethanol, in
Gegenwart von Pyridinium-4-toluolsulfonat unter Erhitzen,
10 z.B. auf 50-65°C durchführen.

Die Aether IV kann man durch Cyclisierung der Säuren der
Formel



herstellen. Diese Reaktion kann man in einem Lösungsmittel,
wie Pyridin, unter Abkühlen, z.B. auf 0°C, in Gegenwart von
20 Benzolsulfochlorid durchführen.

Die Säuren V kann man entweder

a) durch Verseifung entsprechender Ester der Formel

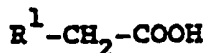
25



30 worin R C_{1-4} -Alkyl ist und L, R^1 und R^2 die obige
Bedeutung haben, oder

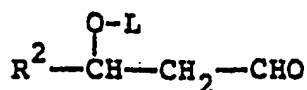
b) durch Kondensation einer Säure der Formel

35



VII

mit einem Aldehyd der Formel



VIII

herstellen.

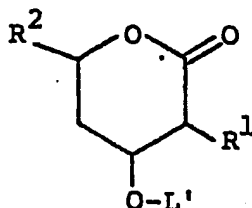
5

Beispiele von Alkylresten R sind Methyl, Aethyl und t-Butyl. Die Verseifung a) eines Esters VI kann man mit einer alkoholischen Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxydlösung, wie einer methanolischen Kaliumhydroxydlösung, durch Erhitzen bei einer Temperatur bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchführen.

Die Kondensation b) der Säure VII mit dem Aldehyd VIII kann man in einem Lösungsmittel, wie THF, in Gegenwart von Diisopropylamin und Butyllithium, unter Abkühlen, z.B. auf -50°C durchführen.

Die Säuren V, die in (5R)- oder (5S)-Form vorliegen, können in folgender Weise in die (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Stereoisomeren übergeführt werden:

Man cyclisiert eine (5R)- oder (5S)-Säure der Formel V, z.B. unter Erhitzen auf 50-60°C in Aethanol mittels Toluol-4-sulfonsäuremonohydrat, zum entsprechenden (6R)- bzw. (6S)-Pyranolon der Formel



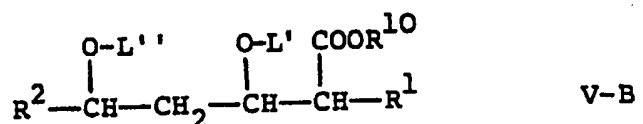
V-A

30

worin L' für Wasserstoff steht und R¹ und R² die obige Bedeutung haben.

Dieses (6R)- oder (6S)-Pyranolon wird dann, z.B. in Aceton mittels Jones-Reagens bei einer Temperatur unterhalb von 25°C, zum entsprechenden Pyran-2,4-dion oxydiert und letzteres, z.B. in Essigester in Gegenwart von Platinoxid,

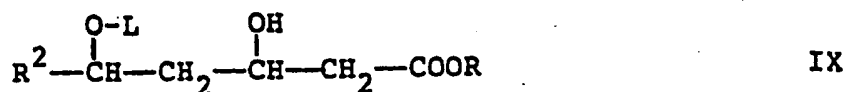
stereospezifisch zum (3S,4S,6R)- bzw. (3R,4R,6S)-Pyranolon der Formel V-A, worin L' Wasserstoff ist, hydriert. Dieses Pyranolon wird in eine Verbindung der Formel V-A, worin L' für eine Aetherschutzgruppe, wie t-Butyldimethylsilyl, steht, z.B. in Dimethylformamid mittels t-Butyldimethyl-
 5 chlorsilan, übergeführt. Der erhaltene cyclische (3S,4S,-6R)- oder (3R,4R,6S)-Aether wird, z.B. durch Umsetzung mit einer wässrigen Kaliumhydroxydlösung in Dioxan, aufgespalten und die entstandene Verbindung in situ in einen (2S,3S,5R)-
 10 bzw. (2R,3R,5S)-Aether der Formel



15 übergeführt, worin L'' für Wasserstoff steht, L' die gleiche Aetherschutzgruppe wie im Aether V-A, R¹⁰ Benzyl oder p-Nitrobenzyl ist und R¹ und R² die obige Bedeutung haben. Der erhaltene Aether V-B wird dann in einen Diäther
 20 der gleichen Formel übergeführt, worin L'' für eine Aetherschutzgruppe, wie Tetrahydro-2H-pyran-2-yl steht. Nach Abspaltung zunächst der Aetherschutzgruppe L', z.B. mit Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in THF, und dann der Gruppe R¹⁰, z.B. durch Hydrierung in THF in Gegenwart von
 25 Pd/C, erhält man die erwünschte (2S,3S,5R)- bzw. (2R,3R,5S)-Säure der Formel V.

Die Ester VI kann man entweder

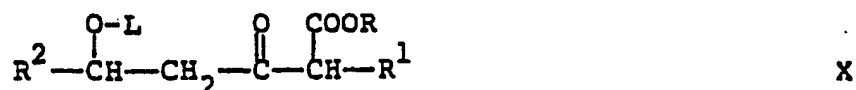
30 a) durch Alkylierung der entsprechenden Ester der Formel



oder

35

b) durch Reduktion der β -Ketoester der Formel



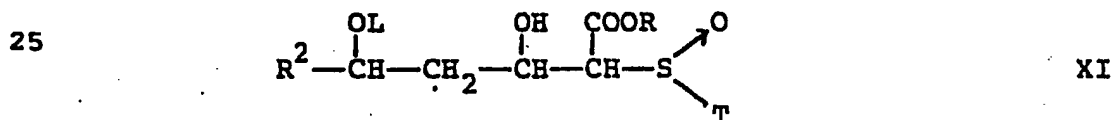
5 herstellen.

Die Alkylierung a) kann man durch Reaktion des Esters IX in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einer Lösung von n-Butyllithium in einem Lösungsmittel, wie n-Hexan, in Gegenwart von Diisopropylamin, bei etwa -50°C, und anschließende Reaktion mit einer Lösung eines Alkylhalogenids ($\text{R}^1\text{-Hal}$), z.B. eines Bromids, in Hexamethylphosphorsäuretriamid bei einer Temperatur von etwa 0 bis 10°C durchführen.

15 Die Reduktion b) der β -Ketoester X kann man in einem inerten Gas, wie Argon, in einem Lösungsmittel, wie THF, mit einem komplexen Metallhydrid, wie Natriumborhydrid (NaBH_4), bei einer Temperatur unterhalb von 0°C durchführen.

20

Die Ester IX kann man durch reduktive Entfernung der Sulfoxydgruppe in einem Sulfoxyd der Formel



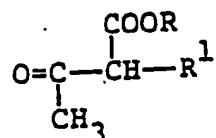
25

worin T p-Tolyl ist, und L, R und R^2 die obige Bedeutung haben,

30 herstellen. Diese Reaktion kann man z.B. in einem Lösungsmittel, wie THF, mittels Aluminiumamalgam durchführen.

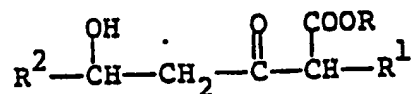
Die β -Ketoester X kann man durch Umsetzung eines Aldehyds der Formel $\text{R}^2\text{-CHO}$ mit einem β -Ketoester der Formel

35



XII

5 und Verätherung des erhaltenen Alkohols der Formel



XIII

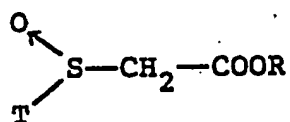
10 herstellen.

Die Herstellung des Alkohols XIII bzw. dessen Verätherung kann man wie z.B. in den nachfolgenden Beispielen H) bzw. J)e) beschrieben durchführen.

15 In den Zwischenprodukten der Formeln I', III-VI, V-B, X und XIII enthaltene ungesättigte Reste R^1 und R^2 können gewünschtenfalls hydriert werden, z.B. unter den Bedingungen der weiter oben erwähnten hydrogenolytischen Abspaltung einer Gruppe W oder R^{10} .

Die Sulfoxyde XI kann man durch Kondensation eines Aldehyds der obigen Formel VIII mit einem Ester der Formel

25

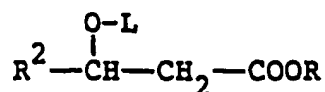


XIV

30 z.B. wie beschrieben in Beispiel G), herstellen.

Die Aldehyde VIII kann man durch Reduktion der Ester der Formel

35

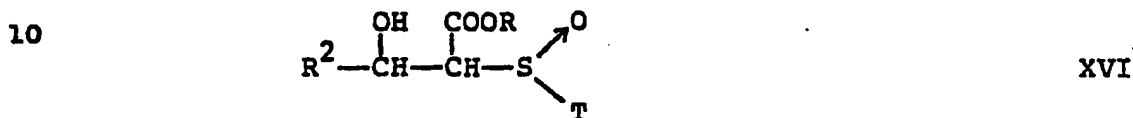


XV

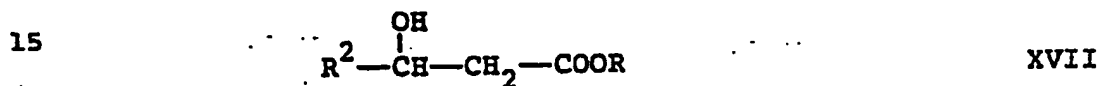
herstellen, z.B. mit einem Di-(C₁₋₄-alkyl)-aluminiumhydrid, wie Diisobutylaluminiumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer Temperatur von etwa -60 bis -80°C.

5

Die Ester der Formel XV kann man ausgehend von den Aldehyden der Formel R²-CHO über die Sulfoxyde der Formel

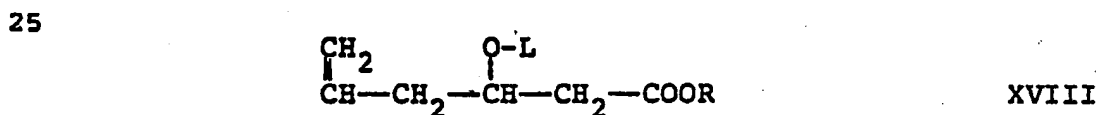


und die Ester der Formel

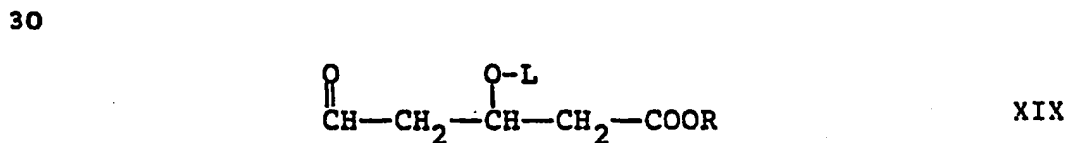


herstellen, z.B. wie beschrieben in den nachfolgenden Absätzen F)a), d) und f); G)b), d) und f) und J)b), d) und f).

Ferner kann man einen Ester der Formel XV, worin R² 3-Alkenyl ist, durch Ozonolyse eines Esters der Formel



und Wittig-Reaktion mit dem erhaltenen Aldehyd der Formel



z.B. wie beschrieben in den Beispielen K) und L) herstellen.

35

Zur Ueberführung der Aldehyde der Formel VIII bzw. der Formel R²-CHO in die entsprechenden Ester der Formeln IX

bzw. XVII kann man an Stelle eines Sulfinylesters XIV das (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat verwenden. In diesem Fall erhält man intermediär an Stelle der Sulfoxyde der Formeln XI bzw. XVI die den Alkylestern der Formeln IX bzw. XVII entsprechenden (R)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenyläthyl-
5 ester.

Die Oxetanone der Formel I' können in der gleichen Weise *) wie die Oxetanone der Formel I, z.B. wie beschrieben im nachfolgenden Beispiel 2.15), durch Veresterung einer Säure
10 der Formel II, worin W an Stelle von R³ steht, mit einem Alkohol der Formel III. In dieser Veresterung kann man anstatt der besagten Säure das durch Umsetzung mit N-Aethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid oder
15 vorzugsweise mit Dicyclohexylcarbodiimid erhaltene Säureanhydrid einsetzen, was wie im Beispiel 10 B.1) beschrieben bewerkstelligt werden kann.

Die Herstellung von Zwischenprodukten der Formeln IV bis
20 XIX ist in den folgenden Absätzen A) bis M) näher beschrieben.

A) Herstellung der Aether der Formel IV

25 A)a) 0,57 g eines Diastereomerengemisches, welches unter anderem aus (2S,3S,5R,13Z,16Z)-2-Hexyl -3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure besteht, werden in 10 ml Pyridin gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach
tropfenweiser Zugabe von 0,28 ml Benzolsulfochlorid wird
30 längere Zeit bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 120 ml 10-proz. wässrige Kochsalzlösung gegossen und dreimal mit 30 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten
Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach
Chromatographie über Kieselgel erhält man ein Diastereo-
35 merengemisch von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanonen als

*) hergestellt werden

farbloses Oel, IR: 1815 cm^{-1} .

Auf analoge Art werden erhalten:

5 A)b) 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1820 cm^{-1}

aus (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

10

A)c) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon

15 aus (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure

A)d) (3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, IR: 1818 cm^{-1}

20 aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

A)e) (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon

25

aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

30 A)f) (3S,4S)-3-Hexyl-4[(S)-p-phenoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon, IR: 1815 cm^{-1}

aus (2S,3S,5S)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

35 A)g) 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
hexadecansäure

5 A)h) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]tri-
decyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäure

10 A)i) 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-
-2-oxetanon

aus 2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäure

15 A)j) 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]tri-
decyl]-2-oxetanon

20 aus 2-Methyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-
-yl)oxy]hexadecansäure

A)k) 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-
-2-oxetanon

25 aus 2-Allyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäure

A)l) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
propyl]-2-oxetanon

30 aus 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-
oxy]hexansäure

35 A)m) 3-Hexadecyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
propyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexadecyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]hexansäure

5 A)n) 3-Hexyl-4-[(2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-oxy]nonensäure

10 A)o) 3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon

aus 2-Decyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-oxy]nonensäure

15 A)p) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-5-tri- decenyl-2-oxetanon

20 aus 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-oxy]hexadecensäure

A)q) 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon

25 aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R) -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonensäure.

B) Herstellung der Säuren der Formel V

30 B)a) 1.0 g des rohen Diastereomerengemisches (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester wird in 17 ml einer 2N methanolischen Kaliumhydroxidlösung bis zum Verschwinden des Ausgangsmaterials zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und auf 60 ml Eiswasser gegossen.
35 Durch tropfenweise Zugabe von 1M wässriger Salzsäure wird ein pH von 1 eingestellt und darauf erschöpfend mit Aether

extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Oel wird an Kieselgel chromatographiert, wobei ein Diastereomerengemisch von

(13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran
5 -2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure als Oel erhalten wird. IR:
3350, 1709, 1132, 1078, 1023 cm^{-1} .

Auf analoge Art werden erhalten:

10 B)b) (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran
-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure

aus (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-
-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure -t-butylester

15

B)c) (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro
-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure

aus (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-
20 -pyran-8-yl)oxy] -13-docosensäure-t-butylester

B)d) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro
-2H-pyran-2- -yl)oxy]-13,16-docosadiensäure, MS: 458
(M^+ -Dihydropyran): IR: 3008, 1709, 1160, 1134, 1115 cm^{-1}

25

aus (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro
-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester

B)e) (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)
30 -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)
-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester

35 B)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)
-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure

aus (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)
-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester

5 B)g) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäure

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro -2H-pyran-2-
-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester

10 B)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
hexadecansäure

aus 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäuremethylester.

15

C) Herstellung der Säuren V (Variante)

C)a) 2 ml Diisopropylamin in 30 ml trockenem THF werden auf
-20°C abgekühlt und darauf 9,68 ml Butyllithium (1,6M/Hexan)
20 zugetropft, sodass die Temperatur -20°C nicht übersteigt.
Anschliessend wird 15 Minuten gerührt und dann auf -50°C
abgekühlt. Danach werden 0,720 ml 4-Pentensäure in 10 ml THF
zugetropft und 10 Minuten weiter bei -50°C gerührt. Man
rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und kühlt anschliessend
25 wieder auf -50°C. Nun werden 2 g rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran
-2-yl)oxy]tetradecanol in 10 ml THF zugetropft und man rührt
noch 30 Minuten bei -50°C, dann 72 Stunden bei Raumtempera-
tur. Nach Hydrolyse mit 2N Salzsäure wird das Reaktionsge-
misch eingedampft. Der Rückstand wird mit Aether extrahiert.
30 Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,
filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird durch
eine Säule von Kieselgel filtriert. Man erhält rohe 2-Allyl-
-3-hydroxy-5[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]hexadecansäure.

35 Auf analoge Weise erhält man:

C)b) 2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
hexadecansäure

aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal
5 und Butansäure

C)c) 2-Methyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexadecansäure

10 aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal
und Propionsäure

C)d) 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
oxy]hexansäure

15 aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanal und
Octansäure

20 C)e) 2-Hexadecyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]hexansäure

aus 3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butanal und Octa-
decansäure

25 C)f) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
oxy]-8-nonensäure

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -6-heptenal
und Octansäure

30 C)g) 2-Decyl-3-hydroxy-(R)-5[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-
oxy]-8-nonensäure

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-6-heptenal
35 und Dodecansäure

C)h) 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-8-pentadecensäure

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-6-tetradecenal und Octansäure

C)i) 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-8-nonensäure

aus 3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptenal und Octansäure.

D) Herstellung der Ester der Formel VI

D)a) 3,1 ml Diisopropylamin werden unter Argon auf -5°C abgekühlt und 14 ml ca. 1,6M n-Butyllithiumlösung in n-Hexan werden zugetropft. Danach wird 10 Minuten gerührt. Nach Kühlung auf -50°C wird das Kühlbad entfernt und eine Lösung von 5,08 g eines Diastereomerengemisches von (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-butylester, in 5 ml THF zugetropft. Die Temperatur steigt dabei auf -20°C . Man lässt auf 0°C aufwärmen und rührt 10 Minuten. Dann wird eine Lösung von 2,1 ml 1-Bromhexan in 2,5 ml Hexamethylphosphorsäuretriämid zugegeben, wobei die Temperatur auf 9°C ansteigt. Danach lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt 2 1/2 Stunden. Die Lösung wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und mit Kochsalz gesättigt. Man extrahiert mit Äther. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch von (13Z,16Z)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester. MS: 519 ($\text{M}^+-(\text{CH}_3)_3\text{CO.}$); IR: 3503, 1728, 1709, 1153.

Auf analoge Art werden erhalten:

D)b) (13Z,16Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 396
(M^+ -Dihydropyran-Isobutylene); IR: 3510, 1728, 1153,
1137 cm^{-1}

aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Äthyljodid

D)c) (13Z,16Z)-2-Benzyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, MS: 525
(M^+ -(H_3C)₃CO.); IR: 3498, 1725, 1604, 1585, 1496,
1150 cm^{-1}

aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester und Benzylbromid

D)d) (2S,3S,5R,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosensäure-t-butylester, MS: 465
(M^+ -(H_3C)₃CO.); IR: 3499, 1729, 1155, 1137, 1116 cm^{-1}

aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-13-docosensäure-t-butylester und Äthyljodid

D)e) (2S,3S,5R)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester

aus (3S,5R)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester und Äthyljodid

D)f) (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester,

aus (3S,5R)-3-hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

D)g) 2-Hexyl-3-hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäure-t-butylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Diäthyläther 1:1, Rf = 0,65

aus 3-Hydroxy(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester und 1-Bromhexan

E) Herstellung der Ester der Formel VI (Variante)

Unter Argonbegasung werden 7,76 g 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäuremethylester (0,017 Mol) in 500 ml THF gelöst mit 20 ml MeOH versetzt und auf -5°C abgekühlt. Unter Rühren werden 5,3 g Natriumborhydrid (0,14 Mol) portionenweise zugegeben, sodass die Temperatur 0°C nicht übersteigt. Nach 3 Stunden Rühren wird das überschüssige Natriumborhydrid abfiltriert, das Reaktionsgemisch wird mit 2N Salzsäure in der Kälte hydrolysiert (bis pH 6) und das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase getrocknet und abgedampft. Man erhält 7,71 g 2-Hexyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäuremethylester.

F) Herstellung der Ester der Formeln XVII und IX

F)a) 147,6 g eines Diastereomerengemisches von (11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-o-tolylsulfinyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester werden in 5500 ml THF gelöst und dann innerhalb von 6 Stunden mit 190 g amalgamierter Aluminiumfolie versetzt. Dabei wird die Temperatur zwischen 15 und 20°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird solange gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Das unlösliche Material wird abgesaugt und zuerst mit 1 l, dann mit 2 l THF gewaschen. Der Filterkuchen wird in 2 l Diäthyläther aufgenommen, verrührt und erneut abgesaugt. Dieses Prozedere wird einmal wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen werden eingedampft und der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei ein Enantiomerengemisch erhalten wird.

welches zu 80% aus

(R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure-t-butylester besteht, MS: 324 (M^+ -Isobutylene); IR: 3452, 1715, 1154 cm^{-1} .

Auf analoge Weise werden erhalten:

F)b) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13,16-docosadiensäure-t-butylester, IR: 3481, 1730, 1153, 1075, 1014 cm^{-1}

aus (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13,14-docosadiensäure-t-butylester.

F)c) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-t-butylester, MS: 437 (M^+ -(H_3C)₃CO); IR: 3484, 1730, 1655, 1153, 1075, 1024 cm^{-1}

aus (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13-docosensäure-t-butylester.

F)d) (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester, IR: 3445, 1716, 1154 cm^{-1}

aus (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11-eicosensäure-t-butylester.

F)e) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]valeriansäure-t-butylester, MS: 357 (M^+ -tetrahydropyranyl); IR: 3446, 1727, 1590, 1505, 1489, 1152, 1133, 1118, 1074, 1022 cm^{-1}

aus (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-o-tolylsulfinyl] valerian-

säure-t-butylester.

F)f) [(S)- α -Hydroxy-p-phenoxybenzyl]essigsäure-t-butylester, Smp. 64-65°C (aus n-Hexan), MS: 314 (M^+); IR: 3440, 1713, 1590, 1506, 1491, 1158

aus (8S)-8-Hydroxy-p-phenoxy- α -[(R)-p-tolylsulfinyl]-hydrozimtsäure-t-butylester.

F)g) 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure-t-butylester

aus 3-Hydroxy-(R)-5-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]hexadecansäure-t-butylester.

G) Herstellung der Sulfoxyde der Formeln XI und XVI

G)a) 16,5 g [(S)-p-Tolylsulfinyl]essigsäure-t-butylester werden in ein Gemisch von 600 ml Aether und 60 ml THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Dann werden 43 ml t-Butylmagnesiumbromid zugetropft, sodass die Temperatur unterhalb von -70°C bleibt. Nach 1 Stunde Rühren bei -78°C werden 13,4 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-tetradecanal in 100 ml THF zugetropft. Nach 2 Stunden bei -78°C wird das Reaktionsgemisch mit 2N Salzsäure hydrolysiert und das Lösungsmittel wird abgedampft. Die verbleibende Reaktionsmischung wird mit Aether extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie auf Kieselgel erhält man 14,9 g 3-Hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-hexadecansäure-t-butylester (67% Ausbeute), Smp. 97-98°C.

In analoger Weise werden erhalten:

G)b) (3R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11,14-eicosadiensäure-t-butylester, IR: 3400, 1727, 1653, 1596,

1494, 1279, 1258, 1145, 1085, 1045 cm^{-1}

aus 9,12-Octadienal und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)c) (13Z,16Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13,16-docosadienylsäure-t-butylester

aus (11Z,14Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11,14-eicosadienal und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)d) (R,Z)-3-Hydroxy-2-[(R)-p-tolylsulfinyl]-11-eicosensäure-t-butylester, MS: 464 (M^+ -Isobutylen), IR: 3403, 1727, 1596, 1494, 1145, 1043 cm^{-1}

aus 9-Octenal und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)e) (3S,5R,Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]-13-docosensäure-t-butylester

aus (R,Z)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)f) (8S)-8-Hydroxy-p-phenoxy- α -[(R)-p-tolylsulfinyl]-hydrozimtsäure-t-butylester, Smp. 126-128°C (aus n-Hexan)

aus p-Phenoxy-benzaldehyd und (R)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-butylester.

G)g) (3S,5S)-3-Hydroxy-5-(p-phenoxyphenyl)-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-2-[(S)-p-tolylsulfinyl]valeriansäure-t-butylester, Smp. 140-145°C

aus (8S)-p-Phenoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyranyl)oxy]-hydrozimtaldehyd und (S)-p-Tolylsulfinyl-essigsäure-t-

-butylester.

H) Herstellung der Alkohole der Formel XIII

5 g einer 55%-igen Natriumhydriddispersion werden mit Hexan gewaschen und mit 600 ml THF versetzt. Unter Kühlen werden 18,9 g 2-Acetyloctansäure-methylester gelöst in 80 ml THF, zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren kühlt man auf -10°C ab und versetzt unter Kühlung mit 65 ml Butyllithium (1,6M Hexan). Nach 1 Stunde bei -10°C wird eine Lösung von 19,7 g Dodecanal in 80 ml THF zugetropft. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 2 Stunden weiter. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml 2N Salzsäure hydrolysiert und abgedampft. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert und die ätherische Phase wird getrocknet und abgedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxohexadecansäure-methylester, Smp. $38-39^{\circ}\text{C}$.

I) Herstellung der Aldehyde der Formel VIII

I)a) Unter Argonbegasung und Feuchtigkeitsausschluss werden 9,2 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] tetradecansäure-t-butylester in 115 ml Toluol gelöst und auf -75°C abgekühlt. Es werden dann 26,5 ml einer 1,2M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugetropft, sodass die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Nach 1 Stunde Rühren bei -75°C werden 7,4 ml gesättigte wässrige Ammoniumchloridlösung und anschliessend 15,5 ml 1N Salzsäure bei -70°C zugetropft. Dann lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach 1 Stunde Rühren wird die organische Phase getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal als farbloses Öl.

I)b) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecanal

aus rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] tetradecan-
säuremethylester

I)c) (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -11,14-
-eicosadienal, MS: 291 (M^+ -2-Tetrahydropyranyloxy), 290
(M^+ -Tetrahydro-2-pyranol), IR: 2729, 1726, 1132, 1118,
1077 cm^{-1}

aus (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -11,14-
-eicosadiensäure-t-butylester

I)d) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosanal,
MS: 292 (M^+ -Tetrahydro-2-pyranol); IR: 2722, 1726, 1132,
1118, 1077 cm^{-1}

aus (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -11-eicosan-
säure-t-butylester

I)e) (8S)-p-Phenoxy- β -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] hydro-
zimtaldehyd

aus [(S)-p-Phenoxy- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]
benzyl]essigsäure-t-butylester

I)f) (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecenal

aus (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -6H-tetra-
decensäureäthylester.

J) Herstellung der Ester der Formel XV

J)a) 66,5 g (R,11Z,14Z)-3-Hydroxy-11,14-eicosadiensäure
-t-butylester, welcher etwa 20% des (S)-Isomeren enthält,
und 32 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden
in 650 ml Methyläthylketon gelöst und auf 3°C abgekühlt.
Danach werden 640 mg p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zuge-
geben, wobei die Temperatur auf 8°C ansteigt. Es wird

gerührt, bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung mit einem Gemisch aus 250 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung, 250 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 500 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung wird filtriert und das Lösungsmittel wird entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält ein Diastereomergemisch von (11Z,14Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -11,14-eicosadiensäure-t-butylester, MS: 324 (M^+ -Dihydropyran-Isobutylen); IR: 1731, 1158, 1024 cm^{-1} .

In analoger Weise werden erhalten:

J)b) (R,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -11-eicosensäure-t-butylester, MS: 326 (M^+ -Dihydropyran-Isobutylen), IR: 1731, 1158, 1134, 1118 cm^{-1}

aus (R,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-t-butylester und Dihydropyran

J)c) [(S)-p-Phenoxy- α -[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]benzyl]essigsäure-t-butylester, MS: 313 (M^+ -Tetrahydropyranyl); IR: 1730, 1590, 1506, 1489, 1391, 1367, 1201, 1149, 1118 cm^{-1}

J)d) rac-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tetradecansäure-methylester, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 3:1, $R_f = 0,67$

aus rac-3-Hydroxytetradecansäuremethylester und Dihydropyran

J)e) 2-Hexyl-3-oxo-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] hexadecansäure-methylester, Smp. 37-38°C

aus 2-Hexyl-5-hydroxy-3-oxo-hexadecansäure-methylester und Dihydropyran.

K) Herstellung eines Esters der Formel XV (Variante)

K)a) Eine Lösung von 0,51 g Diisopropylamin in 20 ml THF wird mit 3,13 ml einer 1,6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan bei 0°C versetzt. Dann kühlt man auf -78°C ab und gibt 2,3 g Heptyltriphenylphosphoniumbromid hinzu und lässt 5 Minuten bei dieser Temperatur. Man tropft anschliessend eine Lösung von 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxy]pentancarbonsäureäthylester in 10 ml THF hinzu. Man lässt bei Zimmertemperatur über Nacht rühren. Das Reaktionsgemisch versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Aether, trocknet und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) über Kieselgel und erhält 0,5 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-tetradecencarbonsäureäthylester.

K)b) Auf ähnliche Weise erhält man:

(R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6Z-eicosencarbonsäureäthylester.

L) Herstellung eines Aldehyds der Formel XIX

Eine Lösung von 2,56 g (R)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-6-heptensäuremethylester in 40 ml Essigsäureäthylester wird bei -75°C mit Ozon behandelt. Nach beendeter Reaktion gibt man 0,1 g Pd auf Kohle hinzu und hydriert bei Zimmertemperatur. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator ab, wäscht mit Essigsäureäthylester und dampft im Vakuum ein. Man erhält den rohen 5-Formyl-(R)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-pentancarbonsäuremethylester.

M) Auftrennung der Säuren der Formel V in ihre Stereoisomere

M)a) 15,4 g eines Diastereomerengemisches von 2-Hexyl-3-hydroxy-(R)-5-[(tetrahydro-2H)-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure

werden in 160 ml Aethanol gelöst und 800 mg Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat werden zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60°C erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 160 ml Dichlormethan gelöst. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy R-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 95-96°C.

10

M)b) 3 g eines Diastereomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 300 ml Aceton gelöst. Unter Rühren werden 3 ml Jones-Reagens zugetropft, so dass die Temperatur 25°C nicht übersteigt.

15 Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf 700 ml H₂O gegossen. Das Lacton fällt aus und wird abfiltriert. Nach Umkristallisation in Aether/n-Hexan erhält man 1,7 g Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 112,5-113,5°C.

20

M)c) 8 g eines Isomerengemisches von Tetrahydro-3-hexyl-4-oxo-(R)-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 2 l Essigester gelöst und 3 g PtO₂ werden zugesetzt. Dann hydriert man (50 bar) während 12 Stunden. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Nach Umkristallisation erhält man 7 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on, Smp. 108-109°C.

25

M)d) 1,5 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-hydroxy-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in 8 ml DMF gelöst. Dann werden 0,85 g t-Butyldimethylchlorsilan in 4 ml DMF zugetropft. Man rührt 48 Stunden. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Aether gegossen und mit 1N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das erhaltene Material wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,26 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl-4-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on, MS: 411 (M⁺-

30

35

-t-Butyl).

M)e) 0,3 g (3S,4S,6R)-Tetrahydro-3-hexyl -4-[(t-butyldimethylsilyl)oxy]-6-undecyl-2H-pyran-2-on werden in einem Gemisch von 12 ml Dioxan und 0,64 ml 1N wässrigem Kaliumhydroxyd gelöst. Man rührt über Nacht. Dann wird das Reaktionsgemisch eingedampft und in 10 ml Hexamethylphosphortriamid gelöst. Es werden 0,35 ml Benzylbromid zugesetzt. Man rührt 2 Tage. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und mit Aether extrahiert. Die Aetherphase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Oel wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy] -5-hydroxyhexadecansäurebenzylester, MS: 519 (M^+ -t-Butyl).

15 M)f) 350 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy] -5-hydroxyhexadecansäurebenzylester und 0,5 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und auf -15°C abgekühlt. Man gibt einen Kristall p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zu. Es wird gerührt bis die Reaktion beendet ist. Darauf wird die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 330 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy] -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäurebenzylester, MS: 603 (M^+ -t-Butyl).

30 M)g) 480 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-[(t-butyldimethylsilyl)oxy] -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäurebenzylester und 350 mg Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat werden in 8 ml THF gelöst und 12 Stunden gerührt. Nach Eindampfen wird der Rückstand in 50 ml Aether gelöst und mit Wasser gewaschen. Die ätherische Phase wird getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 240 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-hexadecansäurebenzylester, MS: 463 [$(M+H)^+$ -Dihydro-2H-pyran-2-yl].

M)h) 430 mg (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäurebenzylester in 10 ml THF werden mit Pd/C 10% versetzt und 3 Stunden hydriert. Den Katalysator filtriert man ab und nach Eindampfen wird das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Man erhält (2S,3S,5R)-2-Hexyl-3-hydroxy -5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexadecansäure.

Neu sind die Alkohole der Formel III, worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, wobei falls R^1 n-Hexyl und R^2 Undecyl oder 2Z,5Z-Undecadienyl ist, zumindest eines der im Oxetanonring und in β -Stellung zu letzterem vorliegenden asymmetrischen C-Atome die R-Konfiguration hat.

Bevorzugte Oxetanone der Formel I und III sind diejenigen, worin R^1 Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R^2 Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R^3 Acetyl oder insbesondere Formyl; R^4 Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R^5 Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-Butyl ist, oder R^4 zusammen mit R^5 einen Pyrrolidinyrest bildet.

Beispiele von solchen Verbindungen sind:

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester

N-Formyl-(S)-leucin-(R)- α -[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester.

Besonders bevorzugt ist

N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-Äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

Die Oxetanone der Formeln I und III besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie hemmen insbesondere die Pankreaslipase und können dementsprechend bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämie, Atherosklerose und Arteriosklerose verwendet werden.

Die Hemmung der Pankreaslipase durch die Oxetanone der Formeln I und III kann experimentell gezeigt werden, indem man die bei der Spaltung von Triolein durch Schweinepankreaslipase freigesetzte Oelsäure titrimetrisch erfasst. Zu einer Emulsion, welche 1 mM Taurodeoxycholat, 9 mM Taurocholat, 0,1 mM Cholesterin, 1 mM Eilezithin, 15 mg/ml BSA, 2 mM Tris-HCl, 100 mM Natriumchlorid, 1 mM Calciumchlorid und das Substrat Triolein enthält, gibt man die in Äthanol oder Dimethylsulfoxid (10% des Emulsionsvolumens) gelöste Verbindung der Formel I und startet die Reaktion durch Zugabe von 100 µg (175 U) Schweinepankreaslipase. Der pH wird während der Reaktion durch Zugabe von Natronlauge bei 8 gehalten. Aus dem während 10 Minuten ermittelten Verbrauch an Natronlauge wird die IC_{50} berechnet. Die IC_{50} ist diejenige Konzentration, bei der die Lipaseaktivität halbmaximal gehemmt wird. Die nachfolgende Tabelle enthält die für die Verbindungen der Formel I ermittelten IC_{50} -Werte und Angaben über die akute Toxizität (Toxizität nach einmaliger oraler Verabreichung an Mäusen).

Tabelle

Testverbindung in:	IC ₅₀ in µg/ml	Toxizität in mg/kg p.o.
Beispiel 1b)	19	
Beispiel 2. 13)a)	0,007	
Beispiel 2. 14)	0,015	5000
Beispiel 2. 21)	0,02	
Beispiel 2. 23)a)	0,035	2000
Beispiel 2. 25)a)	0,01	
Beispiel 2. 34)	0,13	4000
Beispiel 4. 1)	0,11	
Beispiel 5.	0,20	
Beispiel 6. 2)	1,0	
Beispiel 7	15	
Beispiel 9 F.2.	85	

Die Oxetanone der Formeln I und III können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können die erfindungsgemässen Produkte mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern verarbeitet werden. Als solche Träger kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze und dergleichen verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Träger erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich

als Träger beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze, zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Wie eingangs erwähnt sind Arzneimittel, enthaltend ein Oxetanon der Formel I oder III, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Oxetanon der Formel I oder III und gegebenenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Wie erwähnt, können die Verbindungen der Formel I bei der Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten verwendet werden und zwar insbesondere bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose. Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte, insbesondere bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,1 mg bis 100 mg/kg Körpergewicht angemessen sein.

Die Oxetanone der Formel I oder III können auch industriell gefertigten Lebensmitteln zugegeben werden, wobei insbesondere Fette, Öle, Butter, Margarine, Schokolade und andere Konfektartikel in Frage kommen. Solche industriell gefertigte Lebensmittel, die etwa 0,1 bis 5 Gew.-% eines Oxetanons der Formel I oder III erhalten können, und deren Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ihren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken. Sämtliche Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 100 mg rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R), 74 mg Triphenylphosphin und 45 mg N-Formyl-D-leucin in 2 ml THF tropft man unter Rühren 44,3 ml Azodicarbonsäurediäthylester. Nach Rühren über Nacht wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol-Essigsäureäthylester (9:1) gereinigt. Man erhält

1.a) den N-Formyl-D-leucin(R)-1-[[[(2R,3R)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester und

1.b) den N-Formyl-D-leucin(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man:

2.1) Durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2R,3R,4R:2S,3S,4S) mit N-Formyl-D-leucin

2.1.a) den N-Formyl-D-leucin(S)-1-[[[(2R,3R)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester und

2.1.b) den N-Formyl-D-leucin(R)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester,

2.2) durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2S,3R,4R:2R,3S,4S) mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin(R)-1-[[[(2R,3R)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester, $[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ$
(Methanol, c = 0,9%).

2.3) durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon(2S,3S,4S:2R,3R,4R) oder von (3R,4R)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

2.3)a) den N-Formyl-L-leucin(R)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester, $[\alpha]_D^{25} = -19,4^\circ$
(Methanol, c = 0,35%) und

2.3)b) den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[[[(2R,3R)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecylester, $[\alpha]_D^{25} = -2,87^\circ$
(Methanol, c = 0,8%),

2.4) durch Veresterung von rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar A) mit N-Formyl-L-leucin

2.4)a) den N-Formyl-L-leucin-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, Rf = 0,55 und

2.4)b) den N-Formyl-L-leucin-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, Rf = 0,47,

2.5) durch Veresterung von rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon (Enantiomerenpaar B) mit N-Formyl-L-leucin

2.5)a) den N-Formyl-L-leucin-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, Rf = 0,53 und

2.5)b) den N-Formyl-L-leucin-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essig-

säureäthylester 2:1, Rf = 0,50.

2.6) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon mit N-Formylglycin

den N-Formylglycin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, $[\alpha]_D^{25} = -22^\circ$ (CHCl₃, c = 0,88).

2.7) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formylglycin

den N-Formylglycin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Diäthyläther-Hexan 9:1, Rf = 0,34

2.8) durch Veresterung von rac-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R) mit N-Acetyl-L-leucin

den N-Acetyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; CHCl₃:Hexan:-Dioxan 1:3:0,25, Rf = 0,36

2.9) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-β-alanin

den N-Formyl-β-alanin-(S)-1-(2S,3S)-[(3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel; Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, Rf = 0,39

2.10) durch Veresterung von trans-3-Hexyl-[(S)-2-hydroxypropyl]-2-oxetanon(3S,4S:3R,4R) mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[(3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]ester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, Rf = 0,27

2.11) durch Veresterung von 3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl]-2-oxetanon(3R,4R:3S,4S) mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[(3-methyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, $R_f = 0,34$

2.12) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexadecyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]äthylester, M.S.: 496 (M^+); D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, $R_f = 0,44$

2.13) durch Veresterung von rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

2.13)a) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, $R_f = 0,62$

2.13)b) den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, $R_f = 0,55$

2.14) durch Veresterung von rac-trans-3-Allyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-leucin

den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, I.R.: 1825, 1739, 1688; D.C. Kieselgel, Toluol-Essigsäureäthylester 2:1, $R_f = 0,58$

2.15) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon mit N-Benzylcarbamoyl-leucin

den N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]dodecylester, D.C. Kieselgel, Hexan-

-Diäthyläther 1:1, Rf = 0,64

2.16) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadienylester, M.S.: 575 (M^+); I.R.: 1824, 1739, 1675 cm^{-1}

2.17) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon(2R,3R,4R:2S,3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-(trans-3-hexyl)-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]octadecadienylester (2 Diastereomere), M.S.: 575 (M^+); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm^{-1}

2.18) durch Veresterung von cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomeren-gemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin

2.18)a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diastereomere-gemisch I), M.S.: 575 (M^+); I.R.: 1823, 1739, 1674 cm^{-1} und.

2.18)b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(cis-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester (Diastereomere-gemisch II), M.S.: 372 (M^+ -N-Formyl-leucin- CO_2); I.R.: 1822, 1739, 1684 cm^{-1}

2.19) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin(S,9Z,12Z)-1-[[(2S,3S)-3-benzyl-

-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester, M.S.: 581 (M^+); I.R.: 1825, 1739, 1683 cm^{-1}

2.20) durch Veresterung von rac-trans-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy -10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon(2R,3R,4S:2S,-3S,4S) mit N-Formyl-(S)-leucin

2.20)a) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(trans-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer I), M.S.: 581 (M^+); I.R.: 1825, 1739, 1676 cm^{-1} und

2.20)b) den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[(trans-3-benzyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomer II), M.S.: 581 (M^+); I.R.: 1824, 1740, 1687 cm^{-1}

2.21) durch Veresterung von trans-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (Diastereomeren-gemisch) mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester, M.S.: 519 (M^+); I.R.: 1825, 1739, 1684 cm^{-1}

2.22) durch Veresterung von cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin (Enantiomerengemisch B)

den N-Formyl-(S)-leucin(9Z,12Z)-1-[[cis-3-Aethyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadecadienylester (Diastereomere-ngemisch), M.S.: 316 (M^+ -N-Formyl-leucin- CO_2); I.R.: 1825, 1739, 1677 cm^{-1}

2.23) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(R,Z)-2-hydroxy-10-nonadecenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-S-leucin

2.23)a) den N-Formyl-(S)-leucin(S,Z)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester (Diastereomer I), M.S.: 521 (M^+); I.R.: 1825, 1739, 1673 cm^{-1} und

2.23)b) den N-Formyl-(S)-leucin(Z)-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9-octadecenylester

2.24) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)- β -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

den N-Formyl-(S)-leucin α -[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester (Diastereomerenmisch), M.S.: 509 (M^+); I.R.: 1821, 1742, 1686 cm^{-1}

2.25) durch Veresterung von (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)- β -hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-leucin

2.25)a) den N-Formyl-(S)-leucin (R)- α -[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M^+); I.R.: 1824, 1742, 1686 cm^{-1} und

2.25)b) den N-Formyl-(S)-leucin(S)- α -[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-p-phenoxybenzylester, M.S.: 453 (M^+); I.R.: 1823, 1743, 1686 cm^{-1}

2.26) durch Veresterung von rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester (Gemisch von 2 Diastereomeren)

2.27) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo

-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.28) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-(S)-valin

den N-Formyl-(S)-valin-1-[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.29) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-isoleucin

den N-Formyl-L-isoleucin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.30) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-phenylalanin

den N-Formyl-L-phenylalanin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.31) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-alanin

den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)-4-pentenylester.

2.32) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-prolin

den N-Formyl-L-prolin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.33) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R,Z)-2-hydroxy-5-tridecenyl)-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin-(S,Z)-1-[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo

-2-oxetanyl)methyl]-4-dodecenylester

2.34) durch Veresterung von (S)-3-Decyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-leucin

den N-Formyl-L-leucin(S)-1-[[[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester

2.35) durch Veresterung von (S)-3-Hexyl-(S)-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-L-methionin

den N-Formyl-L-methionin(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-4-pentenylester.

2.36) durch Veresterung von 3-Aethyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon mit N-Formyl-N-methyl-L-leucin

den N-Formyl-N-methyl-L-leucin(9Z,12Z) -1-[(3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester.

Beispiel 3

Einer Lösung von 27 mg N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]-9,12-octadienylester in 1 ml THF werden 4,4 mg 10% Pd/C zugesetzt. Es wird bis zur Beendigung der Reaktion bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl)methyl]octadecylester als weisse Kristalle, Smp. 64-65°C.

Beispiel 4

Analog Beispiel 3 erhält man:

4.1) aus N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester

den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse Kristalle, Smp. 48-53°C

4.2) aus N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]dodecylester

den N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-propyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]dodecylester.

Beispiel 5

Eine Lösung von 10 mg N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester in 0,5 ml THF wird mit 2,5 mg 5% Pd/C versetzt und hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme filtriert man den Katalysator ab und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographiert man mit Toluol-Essigsäureäthylester (8:2) über Kieselgel und erhält amorphes N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]pentylester als ein Gemisch von 2 Diastereomeren.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 erhält man:

6.1) aus N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-4-pentenylester

den N-Formyl-L-alanin-(S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]pentenylester

6.2) aus N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[(2S,3S)-3-hexyl-4-

-oxo-2-oxetanyl)methyl] -4-pentylester

den N-Formyl-L-phenylalanin (S)-1-[[(2S,3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -4-pentylester

6.3) aus N-Formyl-L-leucin (S)-1-[[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl] -4-pentenylester

den N-Formyl-L-leucin (S)-1-[[(2S,3S)-3-decyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]pentylester.

Beispiel 7

Eine Lösung von 67 mg N-Benzylcarbamoyl-leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester in 15 ml THF wird in Gegenwart von 10% Pd/C bei Raumtemperatur unter einer H_2 -Atmosphäre (Normaldruck) bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Das nach Filtrieren und Eindampfen erhaltene Produkt wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält reinen Leucin-1-[(trans-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl)methyl]dodecylester, Smp. 27-30°C.

Beispiel 8

265 mg eines Diastereomerengemisches von 3-Hexyl-4-[(10Z,13Z)-2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon werden in 2,5 ml Aethanol gelöst und 13 mg Pyridinium-4-toluolsulfonat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 55-60°C erhitzt, bis die Reaktion beendet ist. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Aether aufgenommen, wobei Kristalle ausfallen, die durch Filtration entfernt werden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei die unten aufgeführten Produkte in der angegebenen Reihenfolge eluiert werden. Die teilweise noch verunreinigten Produkte kann man durch Wiederholung der

Chromatographie reinigen. Auf diese Art werden erhalten:

8.1) ((3S,4S)-4-Hexyl-4-[(R,10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer I) als farbloses Oel, MS: M^+ (434); IR: 3420, 1820, 1120 cm^{-1}

8.2) rac-trans-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon (Diastereomer II) als farbloses Oel, MS: M^+ (434); IR: 3448, 1820, 1122 cm^{-1}

8.3) cis-3-Hexyl-4-[(10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nonadeca-dienyl]-2-oxetanon (Diastereomer III) als farbloses Oel, MS: M^+ (434); IR: 3374, 1822, 1117 cm^{-1} .

Beispiel 9

Analog Beispiel 8 wurden erhalten:

9.A.1) trans-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon, MS: 360 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$), 334 ($M^+ - \text{CO}_2$), 316 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{W}_2$), IR: 3446, 1823, 1122 cm^{-1}

9.A. 2) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerengemisch A), MS: 378/ M^+ ; IR: 3445, 1822, 1116 cm^{-1} und

9.A.3) cis-3-Aethyl-4-[(10Z,13Z) -2-hydroxy-10,13-nona-decadienyl]-2-oxetanon (Enantiomerengemisch B), MS: (chemische Induktion mit NH_3): 396 ($M + \text{NH}_4^+$), 374 ($M + \text{H}^+$); IR: 3415, 1823, 1115 cm^{-1}

aus einem cis,trans-Gemisch von 3-Aethyl-4-[(R,10Z,13Z) -2-[tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.

9.B. 3-Aethyl-4-[(Z)-2-hydroxy -10-nonadecenyl]-2-oxe-

tanon, MS: 362 ($M^+ - H_2O$), 318 ($M^+ - H_2O - 10_2$); IR: 3435, 1823, 1119 cm^{-1}

aus 3-Aethyl-4-[(Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10-nonadecenyl]-2-oxetanon

9.C.1) (3S,4S)-3-Benzyl-4[(R,10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 (M^+); IR: 3430, 1822, 1120 cm^{-1}

9.C.2) rac-trans-3-Benzyl-4[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon, MS: 440 (M^+); IR: 3512, 1822, 1123 cm^{-1} und

9.C.3) cis-3-Benzyl-4-[(10Z,13Z)-2-hydroxy-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon (2 Diastereomere), MS: 378. ($M^+ - CO_2 - H_2O$), 287 ($M^+ - H_2O - CO_2 - Benzyl$); IR: 3420, 1822, 1134 cm^{-1}

aus einem Diastereomerengemisch von 3-Benzyl-4-[(R,10Z,13Z)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-10,13-nonadecadienyl]-2-oxetanon.

9.D. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-8-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 51-54°, MS: 368 (M^+); IR: 3486, 1793, 1245, 1141

aus (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(S)-p-phenoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.

9.E. (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-8-hydroxy-p-phenoxyphenäthyl]-2-oxetanon, Smp. 67-70°C, MS: 312 (M^+); IR: 3416, 1835, 1250, 1108

aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-p-phenoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]phenäthyl]-2-oxetanon.

9.F.1. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R), Smp. 44,5-46°,

9.F.2. rac-trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon(2S,3S,4S:2R,3R,4R), Smp. 45,5-47°C,

9.F.3. rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon (Enantiomerenpaar A) D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, Rf = 0,49 und

9.F.4. rac-cis-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon (Enantiomerenpaar B), D.C. Kieselgel, Hexan-Essigsäureäthylester 9:1, Rf = 0,46

aus 3-Hexyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

9.G.1. (3S,4S)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl] -2-oxetanon, Smp. 46-46,5°C und

9.G.2. (3R,4R)-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl] -2-oxetanon, Smp. 46-47°; $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ\text{C}$ (CHCl_3 , c = 1,5)

aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

9.H. rac-trans-3-Aethyl-4-(2-hydroxytridecyl) -2-oxetanon, Smp. 35,5-36°C

aus 3-Aethyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

9.I. trans-3-Methyl-4-[(R)-2-hydroxytridecyl] -2-oxetanon, D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, Rf = 0,49

aus 3-Methyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-

tridecyl]-2-oxetanon.

9.J. rac-trans-3-Allyl-4-[2-hydroxytridecyl] -2-oxetanon.
D.C. Kieselgel, Hexan-Aether 1:1, Rf = 0,39

aus 3-Allyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]tri-
decyl]-2-oxetanon.

9.K. trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-hydroxypropyl] -2-oxetanon, D.C.
Kieselgel, Hexan-Aether 1:3, Rf = 0,36

aus 3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
propyl]-2-oxetanon.

9.L. rac-trans-3-Hexadecyl-4-(2-hydroxypropyl) -2-oxe-
tanon, Smp. 37-38°C

aus 3-Hexadecyl-4-[2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-
propyl]-2-oxetanon.

9.M. rac-trans-3-Hexyl-4-[-2-hydroxy-5-hexenyl] -2-oxe-
tanon(2R,3S,4S:2S,3R,4R)

aus trans-3-Hexyl-4-[-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)-
oxy]-5-hexenyl]-2-oxetanon.

9.N. trans-3-Decyl-4-[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl] -2-oxetanon

aus trans-3-Decyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-
oxy]hexenyl]-2-oxetanon.

9.O. trans-3-Hexyl-4-((R)-2-hydroxy-5-tridecenyl) -2-oxetanon

aus trans-3-Hexyl-4-[(R)-2-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)-
oxy]tridecenyl]-2-oxetanon.

9.P. (S)-3-Hexyl-(S)-4[(R)-2-hydroxy-5-hexenyl]-2-oxetanon

aus 3-Hexyl-4-[[[(R)-2-[(tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]-hexenyl]-2-oxetanon.

9.Q. trans-3-Hexyl-4-(2-hydroxytridecyl)-2-oxetanon
(Diastereomerengemisch)

aus 3-Hexyl-4-[2-[tetrahydro-2H-pyran -2-yl)oxy]tridecyl]-2-oxetanon.

Beispiel 10

10.A. Herstellung des Produktes

565 mg N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl -4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester werden in 12 ml THF gelöst. Man hydriert in Gegenwart von 40 mg 10% Pd/C bei Raumtemperatur. Nach Beendigung der Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 9 ml THF aufgenommen und 71 µl Ameisensäureessigsäureanhydrid werden zugegeben. Es wird mit 5 ml Diäthyläther verdünnt und zweimal mit 2% Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus n-Pentan erhält man den N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester vom Smp. 60-61°C.

10.B. Herstellung des Ausgangsmaterials

10.B.a) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 10.B.e) erhält man ein Diastereomerengemisch, das zu 85-90% aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 112-114°C

aus Oleylaldehyd und (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)-benzylacetat.

10.B.b) Wie beschrieben im nachstehenden Absatz 10.B.f) erhält man (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäuremethylester als farbloses Öl

aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester.

10.B.c) Wie im obigen Absatz J)a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel XV erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-methylester, welches 10-15% des (R)-Isomeren enthält

aus (S,Z)-3-Hydroxy-11-eicosensäure-methylester.

10.B.d) Wie im obigen Absatz I)a) beschrieben für die Herstellung der Aldehyde der Formel VIII erhält man (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal, welches 10-15% des entsprechenden (R)-Isomeren enthält

aus (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosensäure-methylester.

10.B.e) 7,7 g (R)- α -(Hydroxydiphenylmethyl)benzylacetat werden unter Argon in 75 ml THF suspendiert und auf etwa -75°C gekühlt. Diese Suspension wird tropfenweise mit der doppelten Menge einer Lithium-diisopropylamidlösung versetzt. Man lässt auf 0°C aufwärmen und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wird die Lösung auf -113 bis -117°C abgekühlt und während des Abkühlens mit 230 ml Diäthyläther versetzt. Zu der Lösung wird eine Lösung von (S,Z)-3-[(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-11-eicosenal in 20 ml Diäthyläther zuge tropft und noch 30 Minuten gerührt. Es wird tropfenweise mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur aufwärmen. Die

wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase wird dreimal mit 80 ml Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach zweimaligem Waschen mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol erhält man ein Diastereomerengemisch, welches vornehmlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -13-docosensäure-(R)-2-hydroxy -1,2,2-triphenyläthylester besteht, Smp. 91-93°C.

10.B.f) 12,75 g (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -13-docosensäure-(R)-2-hydroxy-1,2,2-triphenyläthylester werden in 130 ml Methanol suspendiert und mit 17,5 ml 1N methanolische Natriummethylatlösung versetzt. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird auf 650 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mehrmals mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird filtriert, eingedampft, der Rückstand wird in 70 ml n-Hexan aufgenommen und 1 Stunde unter Eisbadkühlung gerührt. Die weissen Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und an Kieselgel chromatographiert. Man erhält ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -13-docosensäure-methylester besteht, IR: 3473, 1739, 1076, 1024 cm⁻¹.

10.B.g) Wie im obigen Absatz D)a) beschrieben für die Herstellung der Ester der Formel VI erhält man ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich (2S,3S,5S,13Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester enthält, als farbloses Öl

aus (3S,5S,13Z)-3-Hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] -13-docosensäure-methylester und Aethyljodid.

10.B.h) In Analogie zum obigen Beispiel 3 erhält man ein

Diastereomerengemisch, das hauptsächlich (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure-methylester enthält. IR: 1738, 1199, 1167, 1132, 1115, 1176, 1023 cm^{-1}

5

aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S,Z)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-13-docosensäure-methylester besteht.

- 10 10.B.i) 0,12 g eines Diastereomerengemischs, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure-methylester besteht, werden in 2,5 ml 2N methanolischer Kaliumhydroxidlösung bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe
15 Lösung wird auf 10 ml Wasser gegossen und mit 2N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Nach Extraktion mit Diäthyläther wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel ergibt ein Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-
20 -hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure besteht, als farbloses Öl, IR: 1709 cm^{-1} .

- 10.B.j) Wie im obigen Absatz A.a) beschrieben für die Herstellung der Aether der Formel IV erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-
25 -2-oxetanon als Hauptkomponente eines Diastereomerengemisches als farbloses Öl, IR: 1826 cm^{-1}

- aus einem Diastereomerengemisch, welches hauptsächlich
30 aus (2S,3S,5S)-2-Aethyl-3-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]docosansäure besteht.

- 10.B.k) In Analogie zu Beispiel 8 erhält man (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon, Smp. 82-84°C
35 (MeOH)

aus (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-[(tetrahydro -2H-pyran-2-yl)oxy]nonadecyl]-2-oxetanon.

10.B.1) 796 mg N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, auf 2-3°C abgekühlt und 309 mg Dicyclohexylcarbodiimid zugefügt. Nach 15 Minuten werden die weissen Kristalle abgesaugt und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wird bei RT im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 7 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) gelöst. Diese Lösung fügt man zu 574 mg (3S,4S)-3-Aethyl-4-[(S)-2-hydroxynonadecyl]-2-oxetanon und 22 mg 4-Dimethylamino-pyridin in 6 ml DMF. Es wird während 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird auf 100 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit 20 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man N-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-leucin-(S) -1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester als weisse Kristalle vom Smp. 44-47°C.

Beispiel A

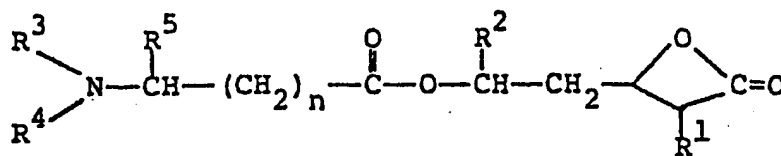
Herstellung von Weichgelatine kapseln folgender Zusammensetzung:

	<u>Menge pro Kapsel</u>
Ein Oxetanon der Formel I oder III	50 mg
NEOBEE M-5	450 µl

Die Lösung des Wirkstoffes in NEOBEE M-5 wird in Weichgelatine kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Oxetanone der Formel

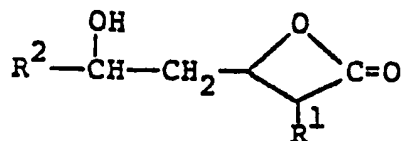


worin

- R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C_{1-17} -Alkyl; oder durch 0 bis 3 C_{1-6} -Alkyl-(O oder S)₁ oder O ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder $-C_6H_4-X-C_6H_5$.
- X Sauerstoff, Schwefel oder $(CH_2)_{0-3}$.
- R^3 Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkanoyl.
- R^4 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl, und
- R^5 Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder $Ar-C_{1-3}$ -Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenenfalls durch Z substituiertes C_{1-7} -Alkyl sind, oder
- R^4 mit R^5 einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring bildet.
- Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$ oder $N(R^6)C(O)$.
- Z eine Gruppe $-(O \text{ oder } S)-R^7$, $-N(R^7, R^8)$, $-C(O)N(R^7, R^8)$ oder $-N(R^7)C(O)R^8$.
- n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R^5 Wasserstoff ist.
- Ar durch 0 bis 3 Gruppen R^9 oder OR^9 substituiertes Phenyl, und
- R^6 bis R^9 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl sind, wobei, falls R^3 Formyl und R^5 Isobutyl oder R^3 Acetyl und R^5 Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R^2 Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R^1 n-Hexyl ist, R^4 eine andere

Bedeutung als Wasserstoff hat,
und Salze dieser Oxetanone mit schwachen Säuren.

2. Oxetanone der Formel



III

worin

R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C_{1-17} -Alkyl; oder durch 0 bis 3 C_{1-6} -Alkyl-(O oder S)₁ oder O ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder $-C_6H_4-X-C_6H_5$,
und

X Sauerstoff, Schwefel oder $(CH_2)_{0-3}$ sind.
wobei falls R^1 n-Hexyl und R^2 Undecyl oder 2Z,5Z-Undecadienyl ist, zumindest eines der im Oxetanonring und in β -Stellung zu letzterem vorliegenden asymmetrischen C-Atome die R-Konfiguration hat.

3. Oxetanone nach Anspruch 1 oder 2, worin R^1 Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Aethyl; R^2 Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R^3 Acetyl oder insbesondere Formyl; R^4 Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R^5 Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-Butyl ist, oder R^4 zusammen mit R^5 einen Pyrrolidinylrest bildet.

4. N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-Äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester.

5. Ein Oxetanon aus der Gruppe der folgenden

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester

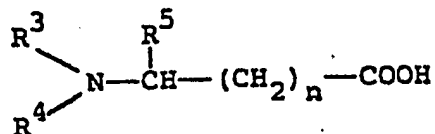
N-Formyl-(S)-leucin-(R)-α-[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester.

6. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Anwendung als therapeutischer Wirkstoff.

7. Ein Oxetanon gemäss einem der Ansprüche 1-5 zur Anwendung als ein die Pankreaslipase hemmender Wirkstoff.

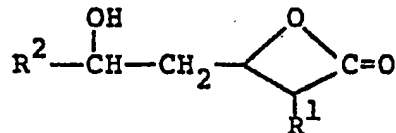
8. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Säure der Formel



II

oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel

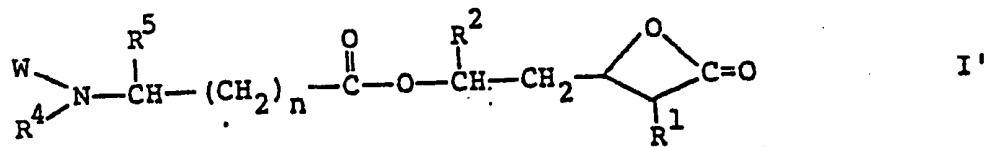


III

worin $\text{R}^1 - \text{R}^5$ und n die obige Bedeutung haben.

verestert.

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

c) ungesättigte Reste R^1 und R^2 gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R^3 und R^4 Wasserstoff ist und eine allenfalls in R^5 enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls C_{1-3} -alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

9. Verfahren zur Herstellung eines Oxetanons der Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel



worin L, R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, abspaltet.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 und ein therapeutisch inertes

Trägermaterial.

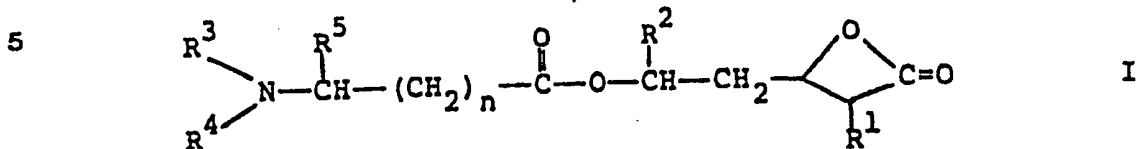
11. Arzneimittel gemäss Anspruch 10, welche die Pankreaslipase hemmen.

12. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 bei der Bekämpfung oder Verhütung von Krankheiten.

13. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-5 bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas, Hyperlipämien, Atherosklerose und Arteriosklerose.

Patentansprüche für Vertragsstaat AT

1. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel

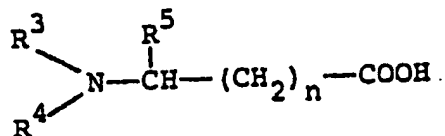


worin

- 10 R^1 und R^2 gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als der α -Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vorliegt, unterbrochenes C_{1-17} -Alkyl; oder durch 0 bis
- 15 3 C_{1-6} -Alkyl-(O oder S)₁ oder O ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder $-C_6H_4-X-C_6H_5$,
 X Sauerstoff, Schwefel oder $(CH_2)_{0-3}$,
 R^3 Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder C_{1-3} -Alkanoyl,
 R^4 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl, und
- 20 R^5 Wasserstoff, eine Gruppe Ar oder $Ar-C_{1-3}$ -Alkyl oder gegebenenfalls durch Y unterbrochenes und gegebenenfalls durch Z substituiertes C_{1-7} -Alkyl sind, oder
- R^4 mit R^5 einen 4- bis 6-gliedrigen gesättigten Ring
- 25 bildet,
- Y Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe $N(R^6)$, $C(O)N(R^6)$ oder $N(R^6)C(O)$,
- Z eine Gruppe $-(O \text{ oder } S)-R^7$, $-N(R^7, R^8)$, $-C(O)N(R^7, R^8)$ oder $-N(R^7)C(O)R^8$,
- 30 n die Zahl 1 oder 0 ist, wobei falls n die Zahl 1 ist, R^5 Wasserstoff ist,
- Ar durch 0 bis 3 Gruppen R^9 oder OR^9 substituiertes Phenyl, und
- R^6 bis R^9 Wasserstoff oder C_{1-3} -Alkyl sind,
- 35 wobei, falls R^3 Formyl und R^5 Isobutyl oder R^3 Acetyl und R^5 Carbamoylmethyl ist, und gleichzeitig R^2 Undecyl oder 2,5-Undecadienyl und R^1 n-Hexyl ist, R^4 eine andere

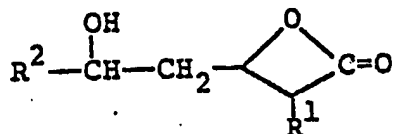
Bedeutung als Wasserstoff hat, und von Salzen dieser Oxetanone mit schwachen Säuren, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Säure der Formel



II

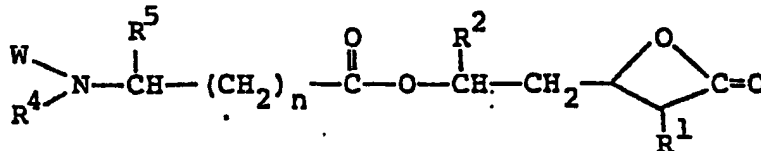
oder ein funktionelles Derivat davon mit einem Alkohol der Formel



III

worin $\text{R}^1 - \text{R}^5$ und n die obige Bedeutung haben, verestert,

b) die Aminoschutzgruppe W in einem Oxetanon der Formel



I'

worin R^1 , R^2 , R^5 und n die obige Bedeutung haben, abspaltet,

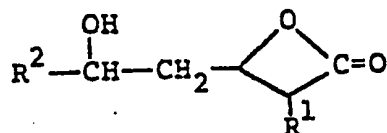
c) ungesättigte Reste R^1 und R^2 gewünschtenfalls katalytisch hydriert,

d) erhaltene Oxetanone der Formel I, worin zumindest eines von R^3 und R^4 Wasserstoff ist und eine allenfalls in R^5 enthaltene Aminogruppe Y oder Z tertiär ist, gewünschtenfalls C_{1-3} -alkanoyliert, und

e) erhaltene Oxetanone der Formel I gewünschtenfalls in Form ihrer Salze mit schwachen Säuren isoliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verfahrensvariante a), b), c) oder e) durch-
führt und bei Durchführung der Variante a) die freie Säure der Formel II einsetzt.

3. Verfahren zur Herstellung von Oxetanonen der Formel
10



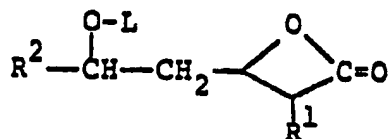
III

15 worin
R¹ und R² gegebenenfalls durch bis zu 8 Doppel- oder Dreifachbindungen und gegebenenfalls durch ein O- oder S-Atom, das in einer anderen als die α-Stellung zu einem ungesättigten C-Atom vor-
20 liegt, unterbrochenes C₁₋₁₇-Alkyl; oder durch 0 bis 3 C₁₋₆-Alkyl-(O oder S)₁ oder O ringsubstituiertes Phenyl, Benzyl oder -C₆H₄-X-C₆H₅,
und

X Sauerstoff, Schwefel oder (CH₂)₀₋₃ sind,
25 wobei falls R¹ n-Hexyl und R² Undecyl oder 2Z,5Z-Undecadienyl ist, zumindest eines der im Oxetanonring und in β-Stellung zu letzterem vorliegenden asymmetrischen C-Atome die R-Konfiguration hat, dadurch gekennzeichnet, dass man die Aetherschutzgruppe L in einem Aether der Formel

30

35



IV

worin R^1 und R^2 die obige Bedeutung haben, abspaltet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^1 Methyl, Propyl, Hexyl, Decyl, Hexadecyl, Allyl, Benzyl oder insbesondere Äthyl; R^2 Methyl, Undecyl, 3-Butenyl, 3-Undecenyl, 8,11-Heptadecadienyl, Phenoxyphenyl oder insbesondere Heptadecyl; R^3 Acetyl oder insbesondere Formyl; R^4 Methyl oder insbesondere Wasserstoff, und R^5 Wasserstoff, Methyl, 2-Butyl, Benzyl, Methylthioäthyl oder insbesondere i-Butyl ist, oder R^4 zusammen mit R^5 einen Pyrrolidinyrest bildet.

5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Formyl-(S)-leucin-(S)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl -4-oxo-2-oxetanyl]methyl]octadecylester herstellt.

6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxetanon aus der Gruppe der folgenden

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-L-leucin-1-[(trans-3-allyl-4-oxo -2-oxetanyl)-methyl]dodecylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,9Z,12Z)-1-[(2S,3S)-3-äthyl -4-oxo-2-oxetanyl]methyl]-9,12-octadecadienylester

N-Formyl-(S)-leucin-(S,Z)-1-[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo -2-oxetanyl]methyl]-9-octadecenylester

N-Formyl-(S)-leucin-(R)- α -[[[(2S,3S)-3-äthyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl] -p-phenoxybenzylester herstellt.

